

Pomorski Uniwersytet Medyczny

II Katedra i Klinika Okulistyki

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Wojciech Lubiński

Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym

Dr n. med. Diany Anny Dmuchowskiej

I. Dane biograficzne i osiągnięcia naukowe

Dr n. med. Diana Anna Dmuchowska w 2007 roku uzyskała dyplom lekarza na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Akademii Medycznej w Białymstoku. W 2010 roku – uzyskała stopień doktora nauk medycznych na Uniwersytecie w Duisburg-Essen (Niemcy).

Tytuł rozprawy doktorskiej: „Association between Protein G polymorphisms (GNAS1 T393C i GNB3 C825T), Graves' disease and Graves' orbitopathy” („Związek pomiędzy polimorfizmami białka G (GNAS1 T393C i GNB3 C825T) i przebiegiem choroby Gravesa i orbitopatii Gravesa”). W 2011 roku nostryfikowała stopień doktora nauk medycznych na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu medycznego w Łodzi, a w 2015 roku uzyskała tytuł specjalisty w dziedzinie okulistyki (Państwowa Komisja Egzaminacyjna, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi).

Od 08.10.2010 do 17.12.2010 roku odbyła staż naukowo-kliniczny w Klinice Okulistyki Uniwersytetu Medycznego Duisburg-Essen w Niemczech.

Od 2011 roku pracuje w Klinice Okulistyki Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, obecnie na etacie starszego asystenta.

II. Ocena „osiągnięcia naukowego”

Przedstawionym do oceny „osiągnięciem naukowym” jest cykl 6 publikacji objętych wspólnym tytułem „Profil metabolomiczny płynu komorowego oraz parametry morfologiczne gałki ocznej ze szczególnym uwzględnieniem naczyń u pacjentów z cukrzycą lub zespołem pseudoeksfoliacji”. Artykuły zostały opublikowane w latach 2012-2021. Łączny Impact Factor publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi 18.155. Łączna liczba punktów MNiSW publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego (punktacja MNiSW zgodna z listą z 2019 roku) wynosi 510. Wymienione prace

powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Zakres udziału dr Diany Anny Dmuchowskiej w pracach wchodzących w skład „osiągnięcia naukowego” wynosił od 40-90%. We wszystkich pracach była autorem koncepcji badań.

Wszystkie publikacje są pracami oryginalnymi spójnymi tematycznie i dotyczą oceny wpływu zespołu pseudoeksfoliacyjnego (PEX) oraz cukrzycy na metabolomikę płynu komorowego oraz wpływu cukrzycy na morfologię przedniego i tylnego odcinka oka. Na uwagę zasługuje multidyscyplinarny i innowacyjny charakter przeprowadzonych badań.

Cukrzyca i zespół pseudoeksfoliacji (PEX) są chorobami ogólnoustrojowymi manifestującymi się także w gałce ocznej. Dotyczą kolejno 415 i 70 milionów ludzi na świecie. Obie choroby mogą prowadzić do ślepoty. PEX jest czynnikiem ryzyka jaskry, podwichnięcia soczewki oraz powikłań śród- i pooperacyjnych zaćmy. Aktualnie metody profilaktyki i leczenia PEX nie istnieją. Cukrzyca jest przyczyną retinopatii i obrzęku płamki (DME), jaskry neowaskularnej oraz wcześniejszego i szybszego rozwoju zaćmy ze zwiększonym ryzykiem powikłań śród- i pooperacyjnych. Patogeneza cukrzycy i PEX jest złożona i wieloczynnikowa.

Celem cyklu publikacji było lepsze zrozumienie patogenezы powyższych, niebezpiecznych dla oczu schorzeń na poziomie molekularnym i morfologicznym. Może to stanowić podstawę do rozwoju skutecznych terapii oraz przyczynić do poprawy oceny ryzyka progresji, nawrotu i odpowiedzi na leczenie.

Cykl otwiera praca opublikowana w *Front Mol Biosci* w 2021 r (IF:5,246) pt: „Metabolomics Reveals Differences in Aqueous Humor Composition in Patients With and Without Pseudoexfoliation Syndrome”.

Jako pierwsi na świecie, autorzy opublikowali opracowanie dotyczące różnic w składzie płynu komorowego pacjentów z i bez PEX.

W płynie komorowym wykryto m.in. L-argininę i kwas askorbinowy, które mają właściwości antyoksydacyjne i przeciwzapalne. Ich obniżony poziom u pacjentów z PEX sugerował zwiększony stres oksydacyjny i stan zapalny. Wykazano również zaburzone szlaki metaboliczne acylokarnityn, których obniżony poziom u pacjentów z PEX wskazywał na nieprawidłową funkcję mitochondriów. Stwierdzony, podniesiony poziom aldehydu indoloctowego mógł być związany z zaburzeniami mikroflory jelitowej. Wykazano także obniżony poziom pochodnych tryptofanu. Są to związki działające ochronnie przed promieniowaniem UV. Zmniejszone stężenie tych naturalnych filtrów UV u pacjentów z cukrzycą skutkuje zmniejszoną ochroną, zwiększonym uszkodzeniem oksydacyjnym i nagromadzeniem zmodyfikowanych białek predysponujących do tworzenia zaćmy. Oprócz metabolitów, wskazano również na zaburzone szlaki metaboliczne.

Druga praca została opublikowana w *Electrophoresis* w 2018 roku. („An exploratory LC-MS-based metabolomics study reveals differences in aqueous humor composition between diabetic and non-diabetic patients with cataract”), (IF: 2,754).

W tej pracy poszukiwano różnic w składzie płynu komorowego pacjentów chorych na cukrzycę typu 2, względem pacjentów z grupy porównawczej. U pacjentów z cukrzycą stwierdzono obniżony poziom związków o właściwościach antyoksydacyjnych (m.in. kwas metyloctetrahydrofoliowy, tauryna, niacynamid, ksantyna, kwas moczowy), acylokarnityn,

aminokwasów i ich pochodnych m.in. pochodnych tryptofanu. Podczas gdy glikacja białek jest dobrze znanym procesem prowadzącym do rozwoju zaćmy, stwierdzona przez autorów obecność glikowanych aminokwasów w płynie komorowym nie była nigdy wcześniej opisywana. Zidentyfikowano również metforminę (u pacjentów ją przyjmujących) oraz metabolity, które można powiązać z mikroflorą jelitową (siarczan katechiny). Oprócz konkretnych związków, wskazano również na zaburzone szlaki metaboliczne. Analogicznie do zmian metabolomicznych w przebiegu PEX, stwierdzono zwiększony stres oksydacyjny, obniżenie poziomu związków chroniących przed promieniowaniem ultrafioletowym, zaburzone szlaki metaboliczne acylokarnityn wskazujące na nieprawidłową funkcję mitochondriów oraz powiązania z mikroflorą jelitową.

Trzecia praca została opublikowana w *Klin Oczna* w 2012 roku („Are biometric parameters of anterior segment of the eyeball influenced by type 2 diabetes?”).

Patogeneza zmian w przebiegu cukrzycy jest wieloczynnikowa. U podłoża powikłań ocznych leżą mechanizmy związane z toksycznością hiperglikemii: zwiększona aktywność szlaku polioliowego, stres oksydacyjny i procesy nieenzymatycznej glikacji białek. Autorzy poszukiwali odpowiedzi na pytanie, czy opisane mechanizmy wpływają na grubość soczewki jeszcze przed rozwojem zaćmy. Stwierdzono, że cukrzyca typu 2 jest niezależnym czynnikiem warunkującym grubość rogówki oraz soczewki na etapie, kiedy soczewka jest jeszcze przezierna.

Czwarta praca została opublikowana w *Biology* w 2021 roku („Quantitative Assessment Of Choroidal Parameters In Patients With Various Types Of Diabetic Macular Oedema: A Single-Centre Cross-Sectional Analysis”), IF:5,079.

W tej pracy oceniono związek choroidopatii cukrzycowej z występowaniem DME. W porównaniu do grupy odniesienia wykazano obniżone wartości grubości, objętości i CVI we wszystkich typach DME, przy czym nie były one istotnie różne między poszczególnymi typami. Stwierdzono natomiast różnice w zakresie powierzchni światła naczyń i zrębu. Wysłunięto hipotezę, że choroidopatia i związane z nią zaburzenie zewnętrznej bariery krew-siatkówka prowadzą do rozwoju DME. Ich znaczenie może być jednak mniejsze w patogenezie poszczególnych typów DME.

Piąta praca została opublikowana w *Diabetes Metab Syndr Obes.* w 2021 roku („Foveal avascular zone does not correspond to choroidal characteristics in patients with diabetic retinopathy: a single-center cross-sectional analysis”), IF: 3,168.

Praca ta dotyczyła oceny zależności pomiędzy zaawansowaniem zaburzeń krążenia siatkówkowego i naczyniówkowego w plamce u pacjentów z retinopatią cukrzycową. Nie stwierdzono takiej zależności. Wywnioskowano, że do ich uszkodzenia dochodzi w różnym tempie. Przedstawiono argumenty przemawiające za tym, że ten brak zależności może być konsekwencją wielokierunkowego wpływu cukrzycy na oba łożyska naczyniowe.

Praca szóstą została opublikowana w *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* w 2014 roku („Can optical coherence tomography replace fluorescein angiography in detection of ischemic diabetic maculopathy?”), IF: 1,908.

W tej pracy oceniono możliwość zdiagnozowania makulopatii niedokrwiennej na podstawie obrazu optycznej koherentnej tomografii (OCT). Do badania włączono wyselekcjonowaną grupę pacjentów z ciężką nieproliferacyjną i proliferacyjną retinopatią cukrzycową, bez klinicznie znamienego obrzęku płamki (CSME). Analizowano stopień uszkodzenia FAZ w odniesieniu do grubości, objętości i struktury siatkówki, przy uwzględnieniu 2 niezależnych i nienakładających się źródeł zaopatrzenia siatkówki w krew. Nie znaleziono zależności parametrów siatkówki od charakterystyki FAZ. Na tej podstawie stwierdzono, iż nie ma możliwości rozpoznania makulopatii niedokrwiennej tylko na podstawie analizy wspomnianych parametrów siatkówkowych.

Wnioski z prac przedstawionych powyżej są następujące:

1. Analiza metabolomiczna płynu komorowego pozwala na wskazanie różnic w składzie oraz zaburzonych szlakach metabolicznych u pacjentów z cukrzycą lub PEX. Uzyskane wyniki pozwalają na lepsze poznanie mechanizmów molekularnych, jednocześnie ukazując złożoność tych interakcji i procesów uczestniczących w przemianach metabolicznych. Wiedza ta może w przyszłości przyczynić się do rozwoju nowych terapii.
2. Uzyskane wyniki pozwalają na poziomie molekularnym wyjaśnić przyczyny wcześniejszego występowanie zaćmy w przebiegu cukrzycy i PEX.
3. Cukrzyca typu 2 jest niezależnym czynnikiem, warunkującym grubość rogówki oraz soczewki na etapie, kiedy soczewka jest jeszcze przezierna.
4. Choroidopatia cukrzycowa odgrywa rolę w powstaniu DME. Poszczególne typy obrzęku wydają się zależeć od innych czynników.
5. U pacjentów z retinopatią cukrzycową, nieprawidłowości dołkowej strefy beznaczyniowej nie wiążą się z uszkodzeniem krążenia naczyńkowego. Do uszkodzeń tych dochodzi niezależnie i nie równocześnie.
6. Nie ma możliwości oszacowania stopnia makulopatii niedokrwiennej na podstawie przeanalizowanych w OCT parametrów morfologicznych siatkówki.
7. Przeprowadzone badania wnoszą istotne informacje na poziomie molekularnym i morfologicznym w zakresie patogenezy okulistycznych zmian w związku z PEX i cukrzycą.
8. Przedstawione badania mają charakter innowacyjny i multidyscyplinarny, otwierają nowe perspektywy badawcze.

Podsumowując prace dotyczące oceny wpływu zespołu pseudoeksfoliacyjnego (PEX) oraz cukrzycy na metabolikę płynu komorowego oraz wpływu cukrzycy na morfologię przedniego i tylnego odcinka oka należy, uznać za oryginalne osiągnięcie dostarczające nowej wiedzy o tych schorzeniach. Dają podstawę do dalszych badań w tym zakresie. Dominujący, a w niektórych publikacjach znaczący wkład Dr Dmuchowskiej w realizację badań przedstawionych jako osiągnięcie naukowe jest udokumentowany. Ich wyniki prezentują dużą wartość i zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach. Mogą mieć wpływ na dalszy rozwój wiedzy na temat patogenezy niebezpiecznych dla oczu schorzeń- PEX i cukrzycy. Mogą stanowić także podstawę do rozwoju skutecznych terapii oraz przyczynić do poprawy oceny ryzyka progresji, nawrotu i odpowiedzi na leczenie.

III. Ocena „istotnej aktywności naukowej”

Zgodnie z analizą bibliometryczną, przeprowadzoną przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, dorobek naukowy Dr n. med. Diany Anny Dmuchowskiej obejmuje łącznie 28 pełnotekstowych publikacji naukowych i 2 rozdziały w monografiach, pt.: „Schorzenia Neurookulistyczne” 2013, 2016 rok. Wygłosiła lub była współautorem 25 doniesień prezentowanych na konferencjach naukowych krajowych i zagranicznych. Brała udział w zespołach badawczych jako kierownik projektu lub wykonawca w 16 projektach. Dwa projekty finansowane przez NCN są w recenzji (Miniatura-5).

Sumaryczny IF wszystkich prac wynosi 61,917. Indeks Hirscha- 8, liczba cytowań według Web of science-212 , z uwzględnieniem autocytowań -224. Jako pierwsza napisała 10 prac (w tym w czasopismach z IF- -8), jako drugi autor 7 prac, jako trzeci autor- 4 prace.

Działalność naukowa Dr n. med. Diany Anny Dmuchowskiej poza metaboliką w okulistyce (cukrzyca , krótkowzroczność) dotyczy 1. Zaburzeń hemodynamicznych w obrębie gałki ocznej i oczodołu w przebiegu chorób ogólnoustrojowych oraz ich konsekwencji (nadciśnienie płucne, toczeń układowy, zespół antyfosfolipidowy, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca). 2. Wybranych aspektów chirurgicznych w okulistyce (fiksacja sztucznych soczewek w oczach afakijnych, w rozwarstwieniu tęczówki, oceny metamorfopsji po ppv otworów plamkowych. 3. Zagadnień neurookulistycznych – diagnostyki i leczenia (różne neuropatie n. II, guzy przysadki i oponiaki). 4. Kliniknych, genetycznych i immunologicznych aspektów choroby Gravesa-Basedowa. 5. Wpływu pandemii SARS-CoV-2 na wybrane aspekty chirurgii okulistycznej (zgłaszalność pacjentów z RD).

Wyniki tych prac zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach krajowych i zagranicznych.

Za swoją działalność naukową Dr n. med. Diana Anna Dmuchowska otrzymała liczne nagrody. Odbiła liczne stypendia i staże naukowo-szkoleniowe w Polsce i za granicą.

Była recenzentem artykułów w renomowanych międzynarodowych czasopismach naukowych („Cells” , „Frontiers in Pharmacology”, „Journal of Clinical Medicine”, „Experimental Eye Research”).

W ramach prowadzonej aktywności naukowej współpracowała i/lub współpracuje z renomowanymi klinikami w Niemczech (Essen, Berlinie, Dusseldorfie) i w Polsce- Politechnika Białostocka, Centrum Badań Klinicznych UM w Białymstoku, oraz 6 Klinikami UM w Białymstoku.

IV. Inne aktywności i osiągnięcia

Dr n. med. Diana Anna Dmuchowska od 2011 roku prowadzi wykłady, seminaria i ćwiczenia na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim. Była promotorem pomocniczym w 2 przewodach doktorskich, współautorem Programu Edukacyjnego „Kompendium okulistyki”: „Rola lekarza okulisty w diagnostyce i leczeniu guzów przysadki mózgowej”, kierownikiem specjalizacji 3 lekarzy okulistów. Ukończyła 2 kursy dydaktyczne. Występowała na Konferencjach Naukowo-Szkoleniowych Podlaskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (PTO). Dr n. med. Diana Anna Dmuchowska ma szereg osiągnięć organizacyjnych jako: 1. Członek Zespołu ds. Oceny Zabiegów Operacyjnych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku od 06.2021. 2. Koordynator współpracy Kliniki Okulistyki UMB z Blokiem Operacyjnym od 01.2018 3. Koordynator Uczelniany i Wydziałowy Programu Erasmus w Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku 01.2016. – 12.2017. 4. Ambasador Programu Wymiany Akademickiej Erasmus, reprezentacja Polski na spotkaniach z przedstawicielami Komisji Europejskiej, Bruksela, Kopenhaga, 2011- 2014. 5. Udział w projekcie „Pokolenie Erasmusa” w ramach obchodów 25-lecia programu Erasmus we współpracy z Fundacją Rozwoju Systemu Edukacji, Warszawa, 11.2012. Jest członkiem PTO, Stowarzyszenia Chirurgów Okulistów Polskich, Europejskiego Towarzystwa Chirurgów Witreoretinalnych oraz Europejskiego Towarzystwa Chirurgów Zaćmy i Refrakcyjnych. Udzielała licznych wywiadów w radiowych programach popularnonaukowych oraz w prasie na temat chorób oczu.

V. Wniosek końcowy

Po przeanalizowaniu działalności naukowej Dr n. med. Diany Anny Dmuchowskiej stwierdzam, że jej prace stanowią cenny dorobek, mają wartość poznawczą i praktyczną. Stanowią istotny wkład w rozwój badań dotyczących wpływu zespołu pseudoeksfoliacyjnego (PEX) oraz cukrzycy na metabolomikę płynu komorowego oraz wpływu cukrzycy na morfologię przedniego i tylnego odcinka oka . Cykl prac przedstawiony jako „osiągnięcie naukowe”, jak również całość dorobku Dr n. med. Diany Anny Dmuchowskiej spełniają kryteria wymagane w postępowaniu habilitacyjnym.

W związku z tym zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Dr n. med. Diany Anny Dmuchowskiej do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego.

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Lubiński

KIEROWNIK
II Katedry i Kliniki Okulistyki
prof. dr hab. n. med. Wojciech Lubiński